

10-218763
3/6

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 10-218763
(43)Date of publication of application : 18.08.1998

(51)Int.Cl.

A61K 9/72
A61K 9/16

(21)Application number : 09-038461
(22)Date of filing : 05.02.1997

(71)Applicant : KANEGAFUCHI CHEM IND CO LTD
(72)inventor : YANO YOSHIKI
TAKADA KANJI

(54) TRANSPULMONARY INHALATION PREPARATION AND ITS PRODUCTION

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a transpulmonary inhalation preparation by using fine granulating particles that have sharp particle size distribution and excellent handleability and is excellent in disintegration to primary particles and dispersibility.

SOLUTION: This preparation is produced by using particles containing main medicine and having particle sizes of $\leq 10\mu\text{m}$ as primary particles, spraying the particles with a spraying liquid containing a binder in a complicated type fluid bed apparatus that can effect one or more kinds of motions, for example, rolling, centrifugation, agitation, spraying and the like to prepare fine granulated particles with an average particle size of $\leq 50\mu\text{m}$. These particles are charged in a transpulmonary inhalation device. The binder preferably has low viscosity, low binding properties, good extensibility and penetrability, has $\leq 3.0\text{cps}$ in 2wt.% aqueous solution at 20° C and the content of the binder is $\leq 5\text{wt.}\%$ in the resultant granulated particles. The binder is, for example, hydroxypropylcellulose or polyvinyl pyrrolidone.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2000 Japan Patent Office

This Page Blank (usps)

Japanese Laid-Open Publication
No. 218763/1998 (Tokukaihei 10-218763)

A. Relevance of the Above-identified Document

This document has relevance to claims 1 through 8 of the present application.

B. Translation of the Relevant Passages of the Document

[CLAIMS]

[CLAIM 1]

A drug product inhales through a lung, comprising fine granulated particles which are obtained by coating primary particles with bonding agent and by granulating the primary particles, the primary particles each including a main drug and having a particle diameter of 10 μm or less,

the fine granulated particles showing disintegration and dispersion into the primary particles in a process of inhalation, and

the fine granulated particles having an average particle diameter of 50 μm or less.

[CLAIM 2]

The drug product inhaled through a lung as set forth in claim 1, obtained by using a multifunctional apparatus having any one of dispersion mechanisms such as rolling, centrifugation, agitation, spraying, pulse jet air,

This Page

or the like.

[CLAIM 3]

The drug product inhaled in a lung as set forth in claim 1 or 2, wherein

viscosity of 2 wt% bonding-agent solution is 3.0 centipoise or less at 20°C, and

5 wt% of the bonding agent is contained in the granulated particles obtained.

[CLAIM 4]

The drug product inhaled through a lung as set forth in any one of claims 1 through 3, wherein

the bonding agent is hydroxypropylcellulose or polyvinylpyrrolidone.

[CLAIM 5]

A drug product inhaled through a lung, realized by charging the granulated particles as set forth in any one of claims 1 through 4 into a device for a drug product inhaled through a lung.

[CLAIM 6]

A production method for a drug product inhaled through a lung which product includes granulated particles,

said method comprising the steps of:

using a compound-type fluidized bed apparatus, the

This Page Intentionally Left Blank

compound-type fluidized bed apparatus being able to exert one or more kinds of motions such as rolling, centrifugation, agitation, spraying (including Wurster type) and the like;

granulating primary particles while coating the primary particles by spraying liquid including bonding agent, the primary particles each including a main drug and having a particle diameter of 10 μm or less,

the fine granulated particles showing disintegration and dispersion into the primary particles in a process of inhalation, and

the fine granulated particles having an average particle diameter of 50 μm or less.

[CLAIM 7]

The production method as set forth in claim 6, wherein

a multifunctional apparatus is used in a process of granulation, the multifunctional apparatus having any one of dispersion mechanisms such as rolling, centrifugation, agitation, spraying, pulse jet air, or the like.

[CLAIM 8]

The production method as set forth in claim 6 or 7, wherein:

this Page: 100 of 100

viscosity of 2 wt% bonding-agent solution is 3.0 centipoise or less at 20°C, and

5 wt% or less of the bonding agent is contained in the granulated particles obtained.

[CLAIM 9]

The production method as set forth in any one of claims 6 through 8, wherein

the bonding agent is hydroxypropylcellulose or polyvinylpyrrolidone.

[CLAIM 10]

The production method as set forth in any one of claims 6 through 9, further comprising the step of charging the granulated particles into a device for a drug product inhaled through a lung.

...

[008]

[PROBLEMS TO BE SOLVED BY THE INVENTION]

Therefore, an object of the present invention is to provide a drug product inhaled through a lung which product includes fine granulated particles having sharp particle size distribution, excellent handling property, an excellent disintegration property with respect to primary particles and excellent dispersibility. Another object of the present invention is to provide a production method for

This Page Blank (up to)

the drug product of the present invention which is inhaled through a lung.

...

[0015]

A compound-type fluidized bed apparatus used in the present invention is not especially limited, as long as the compound-type fluidized bed apparatus exerts one or more kinds of motions such as rolling, centrifugation, agitation, spraying (including Wurster type) and the like. Therefore, it is possible to use well-known apparatuses.

[0016]

For example, it is possible to use Wurster (Glatt), Spiraflow (Freund), Multiplex (Powrex), Spira Cota (Okada Seiko), Agromaster (Hosokawa Micron), New Marumerizer (Fuji Paudal), and the like.

This Page Blank (uspto'

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-218763

(43) 公開日 平成10年(1998) 8月18日

(51) Int.Cl.⁶

識別記号

F I

A 6 1 K 9/72

9/16

A 6 1 K 9/72

9/16

V

審査請求 未請求 請求項の数10 F D (全 8 頁)

(21) 出願番号 特願平9-38461

(22) 出願日 平成9年(1997) 2月5日

(71) 出願人 000000941

鐘淵化学工業株式会社

大阪府大阪市北区中之島3丁目2番4号

(72) 発明者 矢野 嘉昭

兵庫県加古川市神野町石寺462-22

(72) 発明者 高田 寛治

京都市下京区御幸町通五条上る安土町618

- 2

(74) 代理人 弁理士 細田 芳徳

(54) 【発明の名称】 経肺吸入用製剤およびその製造方法

(57) 【要約】

【課題】 粒径分布がシャープでハンドリング性に優れ、かつ1次粒子への崩壊、分散性の良好な微細な造粒粒子よりなる経肺吸入用製剤を提供することにある。本発明の他の目的は、本発明の経肺吸入用製剤の製造方法を提供すること。

【解決手段】 主薬を含む粒子を粒子径が10 μ m以下の1次粒子とし、これに結合剤を用いてコーティングしつつ造粒して得られる、吸入過程で1次粒子への崩壊、分散性を示す平均粒子径が50 μ m以下の微細な造粒粒子を含むことを特徴とする経肺吸入用製剤、並びに該造粒粒子を含む経肺吸入用製剤の製造方法。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 主薬を含む粒子を粒子径が10 μ m以下の1次粒子とし、これに結合剤を用いてコーティングしつつ造粒して得られる、吸入過程で1次粒子への崩壊、分散性を示す平均粒子径が50 μ m以下の微細な造粒粒子を含むことを特徴とする経肺吸入用製剤。

【請求項2】 造粒工程で転動、遠心、攪拌、噴流およびバルスジェットエアー等の分散機構のいずれかを含む多機能型装置を用いて得られたものであることを特徴とする請求項1記載の経肺吸入用製剤。

【請求項3】 結合剤が粘度として2重量%水溶液で20℃下で3.0センチポイズ以下のものであり、得られる造粒粒子中に占める結合剤含量が5重量%以下であることを特徴とする請求項1又は2記載の経肺吸入用製剤。

【請求項4】 結合剤がヒドロキシプロピルセルロースまたはポリビニルピロリドンである請求項1～3いずれか記載の経肺吸入用製剤。

【請求項5】 請求項1～4いずれかにおいて記載の造粒粒子が経肺吸入用デバイスに装填されてなる経肺吸入用製剤。

【請求項6】 転動、遠心、攪拌、および噴流（ワースター形式を含む）の1種以上を伴う複合型流動層装置を用い、主薬を含む粒子径が10 μ m以下の1次粒子に、結合剤を含むスプレー液を噴霧して該1次粒子をコーティングしつつ造粒を行い、吸入過程で1次粒子への崩壊、分散性を示す平均粒子径が50 μ m以下の微細な造粒粒子とすることを特徴とする、該造粒粒子を含む経肺吸入用製剤の製造方法。

【請求項7】 造粒工程で転動、遠心、攪拌、噴流およびバルスジェットエアー等の分散機構のいずれかを含む多機能型装置を用いることを特徴とする請求項6記載の製造方法。

【請求項8】 結合剤が粘度として2重量%水溶液で20℃下で3.0センチポイズ以下のものであり、得られる造粒粒子中に占める結合剤含量が5重量%以下であることを特徴とする請求項6又は7記載の製造方法。

【請求項9】 結合剤がヒドロキシプロピルセルロースまたはポリビニルピロリドンである請求項6～8いずれか記載の製造方法。

【請求項10】 造粒粒子を経肺吸入用デバイスに装填する工程をさらに含むことを特徴とする請求項6～9いずれか記載の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、経肺吸入用製剤及びその製造方法に関し、より詳細には粒径分布がシャープでハンドリング性に優れ、1次粒子への崩壊、分散性の良好な微細な造粒粒子よりなる経肺吸入用製剤およびその製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】 近年、ドラッグデリバリーシステム（DDS）という概念の下に機器装置等との進歩とあいまって幅広く製剤研究が行われるようになり、経口以外の新投与経路製剤の発展の可能性が期待されている。なかでも特に経肺吸入という投与方法は、肺の吸収部位の表面積が極めて広いところから有利な投与経路であることが知られている。

【0003】 例えば抗アレルギー剤等の薬液もしくは粉末のエアゾールスプレー発生装置（例えば、ネブライザーやスピンヘラー等）による噴霧液や飛散粉末（薬剤そのものの粉体粒子）の吸入用製剤等が有効な投与剤形であることが公知である。なかでもその使用性においては粉末製剤のほうが簡便である。特に気管支喘息等の吸入療法において、フロンガスを用いずに患者自身の吸入により薬物を吸入するドライパウダー吸入製剤の開発が注目されている。ドライパウダー吸入製剤に要求される条件としては、患者が薬物を吸入する際、肺への到達率が高いとされる1～7 μ mの空気力学径で薬物が吸入過程で飛散することが必要とされ、近年粒径が1～10 μ mの粉体（ドライパウダー）に関わる粒子設計の研究が進んできている。

【0004】 しかし、粒径の小さい微細な粒子の場合、飛散しやすいだけでなく付着・凝集が生じやすく、また流動性に劣る等の原因で、投与時に薬物がデバイスあるいはカプセル内部に付着し残留する等の製剤化や使用性のうえでの難点がある。現在では粒子表面に流動性の良好なさらに微細な粒子を付着させ表面処理することで改善したり、担体等に吸着させたりする等の工夫が行われているが充分ではなく、経肺吸入用粉体に関する粒子設計の要望は高い。

【0005】 既に本発明者らは、粒径が0.2mm以下の微細な造粒物を調製するために転動攪拌流動層造粒法およびワースター噴流層造粒法において高粘性、低粘性の結合剤をスプレー液組成として用いて検討を行い、低粘性の結合力の弱い結合剤を用いることで、出来るだけ粒子表面をコーティングしつつ造粒を行う操作がコントロールしやすいことを見出し、微細な造粒物の製造方法として出願を行っている（W094/08709号公報）。

【0006】 また、高粘性（高結合力）の結合剤を使用する場合、必要なスプレー液の使用量も少なく造粒の所要時間も短いメリットがあるが、一部急激な造粒が進行し粒子径の大きい粒子や団塊が產生するため、その粒径分布のシャープさや目的とする粒径の粒子の収率について改善の余地がある。一方、低粘性（低結合力）の結合剤については必要なスプレー液の使用量も多く、造粒の所要時間も長くその間に造粒物が物理的衝撃により粉化しやすい欠点はあるが、造粒をできるだけ抑制する意味で操作性は良い。さらに結合剤の展延性、浸透性が良好

であるならば粒子表面を効果的にコーティングしながら造粒が進行し、望ましい微細粒子としての特性を有していることを見出している(平成6年度第11回製剤と粒子設計シンポジウム講演要旨集、p165~170、平成7年度日本薬剤学会第11年会講演要旨集、p94~95)。

【0007】しかしながら、これらの報告で得られている造粒粒子は経肺吸入用製剤において要求される吸入過程での造粒粒子の崩壊、分散性を満足するものではない。

【0008】

【発明が解決しようとする課題】従って、本発明の目的は、粒径分布がシャープでハンドリング性に優れ、かつ1次粒子への崩壊、分散性の良好な微細な造粒粒子よりなる経肺吸入用製剤を提供することにある。本発明の他の目的は、本発明の経肺吸入用製剤の製造方法を提供することにある。

【0009】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、微細な1次粒子を2次粒子に造粒することでハンドリング上の問題点を克服しつつ、吸入過程で造粒粒子から1次粒子への崩壊、分散が可能であれば造粒粒子が経肺吸入用の粉体として有用であると考えた。この場合、2次粒子としては出来るだけ微細かつ粒径分布のシャープな造粒粒子であることが吸入性、ハンドリング性の観点で望ましいが、従来このような特性を備えた精度の高い経肺吸入用の造粒物は得られていない。本発明者らはこのような観点から経肺吸入用の造粒粒子の設計に関して、鋭意検討を行ったところ、意外にも低粘性、低結合性、良展延性、浸透性を有する結合剤を用いて得られる結合剤の含

量【0010】即ち、本発明の要旨は、(1) 主薬を含む粒子を粒子径が10 μ m以下の1次粒子とし、これに結合剤を用いてコーティングしつつ造粒して得られる、吸入過程で1次粒子への崩壊、分散性を示す平均粒子径が50 μ m以下の微細な造粒粒子を含むことを特徴とする経肺吸入用製剤、(2) 造粒工程で転動、遠心、攪拌、噴流およびバルスジェットエア等の分散機構のい

ずれかを含む多機能型装置を用いて得られたものであることを特徴とする前記(1)記載の経肺吸入用製剤、(3) 結合剤が粘度として2重量%水溶液で20℃下で3.0センチポイズ以下のものであり、得られる造粒粒子中に占める結合剤含量が5重量%以下であることを特徴とする前記(1)又は(2)記載の経肺吸入用製剤、(4) 結合剤がヒドロキシプロピルセルロースまたはポリビニルピロリドンである前記(1)~(3)いずれか記載の経肺吸入用製剤、(5) 前記(1)~

(4)いずれかにおいて記載の造粒粒子が経肺吸入用デ

バイスに装填されてなる経肺吸入用製剤、(6) 転動、遠心、攪拌、および噴流(ワースター形式を含む)の1種以上を伴う複合型流動層装置を用い、主薬を含む粒子径が10 μ m以下の1次粒子に、結合剤を含むスプレー液を噴霧して該1次粒子をコーティングしつつ造粒を行い、吸入過程で1次粒子への崩壊、分散性を示す平均粒子径が50 μ m以下の微細な造粒粒子とすることを特徴とする、該造粒粒子を含む経肺吸入用製剤の製造方法、(7) 造粒工程で転動、遠心、攪拌、噴流およびバルスジェットエア等の分散機構のいずれかを含む多機能型装置を用いることを特徴とする前記(6)記載の製造方法、(8) 結合剤が粘度として2重量%水溶液で20℃下で3.0センチポイズ以下のものであり、得られる造粒粒子中に占める結合剤含量が5重量%以下であることを特徴とする前記(6)又は(7)記載の製造方法、(9) 結合剤がヒドロキシプロピルセルロースまたはポリビニルピロリドンである前記(6)~(8)いずれか記載の製造方法、(10) 造粒粒子を経肺吸入用デバイスに装填する工程をさらに含むことを特徴とする前記(6)~(9)いずれか記載の製造方法、に關する。

【0011】

【発明の実施の形態】本発明の経肺吸入用製剤は、主薬を含む粒子を粒子径が10 μ m以下の1次粒子とし、これに結合剤を用いてコーティングしつつ造粒して得られる、吸入過程で1次粒子への良好な崩壊、分散性を示す平均粒子径が50 μ m以下の微細な造粒粒子を含むことを特徴とする。本発明の経肺吸入用製剤に用いる造粒粒子は、転動、遠心、攪拌、および噴流(ワースター形式を含む)の1種以上を伴う複合型流動層装置を用い、主薬を含む粒子径が10 μ m以下の1次粒子に、結合剤を含むスプレー液を噴霧して該1次粒子をコーティングしつつ造粒を行うことによって製造されるものであり、平均粒子径が50 μ m以下であって粒子径は実質的に100 μ m以下のものである。

【0012】ここで、造粒粒子の粒子径が実質的に100 μ m以下であるとは、100 μ m以下の粒子径のものを少なくとも97重量%以上占めていることを意味する。平均粒子径が50 μ mより大きく、100 μ mを超える粒子が多く存在することは造粒粒子中の結合剤含量が高く、結合の強い粒子が成長していることであり、有用率(使用率)がそれだけ低くなるので好ましくない。また、本明細書において粒子径は篩により測定されたものをいい、平均粒子径は50%の重量百分率を示す粒径をいう。

【0013】本発明の経肺吸入用製剤に用いる造粒粒子の平均粒子径は、1次粒子への良好な崩壊、分散性の上で結合剤含量のバランスの点から50 μ m以下であるのが好ましく、40 μ m以下であるのがさらに好ましい。

【0014】本発明の経肺吸入用製剤は、前記のように

転動、遠心、攪拌、および噴流（ワースター形式を含む）の1種以上を伴う複合型流動層装置を用い、主薬を含む粒子径が $10\mu\text{m}$ 以下の粒子（以下、原料粒子と呼ぶ場合がある）の流動層を形成しつつ、低粘性、低結合性、良展延性、浸透性を有する結合剤を含むスプレー液を噴霧しながらコーティングしつつ造粒を進行させて得られる結合剤の含量が5重量%以下で平均粒子径が $50\mu\text{m}$ 以下の微細な造粒粒子を含むものである。該造粒粒子の製造においては、噴霧されるスプレー液の液滴のうち粒径 $30\mu\text{m}$ 以上の粗液滴が10体積%以下になるように制御され、さらには排気温度が装置設置環境下の断熱飽和温度より高くなるよう、好ましくは 3°C 以上高くなるようにスプレー液の噴霧量が制御されているのが好ましい。

【0015】本発明において用いられる複合型流動層装置としては、転動、遠心、攪拌、および噴流（ワースター形式を含む）の1種以上を伴う複合型流動層装置であれば特に限定されることはなく、公知の装置が使用できる。

【0016】具体的には、例えば、ワースター（グラット社製）、スパイラフロー（フロイント産業（株）製）、マルチブレックス（パウレック（株）製）、スピラコータ（岡田精工（株）製）、アグロマスター（細川ミクロン（株）製）、ニューマルメライザー（不二パウダル（株）製）等が用いられる。

【0017】本発明における具体的な造粒操作は、例えば、あらかじめ粉碎等で調製した粒子径が $10\mu\text{m}$ 以下の主薬を含む粒子、即ち、主薬または主薬および各種の所望の添加剤を含む粒子（1次粒子）である原料粒子を上記の複合型流動層造粒装置に仕込み、さらに装置内での流動性確保の目的で要すれば、最初に少量の水をスプレー噴霧したり、少量の流動性改善剤、例えばアエロジル（日本アエロジル工業（株）製）等を適宜加えた後、該原料粒子の流動層を形成しつつ、結合剤を適当な濃度で含むスプレー液を必要量噴霧すればよい。

【0018】本発明で用いる結合剤は、低粘性、低結合性、良展延性、及び浸透性等の特性を備えた結合剤を用いるのが好ましく、例えばヒドロキシプロピルセルロースのSSLグレード（HPC-SSL（日本曹達（株）製））、ポリビニルピロリドン（PVP）のKollidon 12PF、Kollidon 17PF、Kollidon 25、Kollidon DA64のグレード（BASF（株）製）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等のように 20°C での2重量%水溶液の粘度が3.0センチポイズ以下の結合剤が使用される。

【0019】本発明において、種々の造粒粒子を調製してその1次粒子への崩壊、分散性の容易さを評価して経肺吸入用の粉末としての適正をみると、平均粒子径が $50\mu\text{m}$ 以下で小さいほど、かつ結合剤の造粒粒子中の含量が5重量%以下で少ないほど、1次粒子への崩壊、分散性の程度が大きくなる傾向が観察された。即ち、低結

合性結合剤のヒドロキシプロピルセルロースやポリビニルピロリドンの必要量は造粒粒子中に占める結合剤含量が5重量%以下であり、さらに好ましくは4重量%以下であり、少なければ少ないほど粒子強度及び粒子径は小さい方向にシフトするが、あまり結合剤含量が小さいと壊れやすくハンドリング性に難があるので、少なくとも2重量%以上は必要である。結合剤含量が5重量%を越えると平均粒子径が大きくなり粒子強度が強くなる傾向がみられ、所望の崩壊、分散効果が期待できなくなる。また、造粒時に界面活性剤やステアリン酸マグネシウム等の添加剤を得られる造粒粒子の崩壊促進、流動化改善等の目的で添加し造粒することも可能であるし、これらの添加剤を造粒後に添加することもできる。

【0020】本発明において結合剤を噴霧する際のスプレーの方式は、装置の底部から少し上の位置から下部に向けてのトップスプレーでも、底部から上部に向けてのボトムスプレーでも、また底部において接線方向に向けてのタンジェンシャル（サイド）スプレーでもかまわないが、例えば粒子径が数十 μm のより小さな造粒粒子で粒径分布のシャープな造粒粒子を得ようとする場合、ボトム又はタンジェンシャル（サイド）のスプレー様式を選択すればよい。また、種々の様式を組み合わせることもできる。

【0021】また、スプレー液の液滴径が微小なほど、且つその液滴径分布がシャープなほど、コーティングしつつ徐々に造粒してシャープな粒径分布を有する造粒粒子を調製するうえで有利である。従って、本発明においては適当なスプレー液組成と濃度、スプレー風量を適宜選択すればよい。スプレーノズルの性能がスプレー液の液滴径に影響を与えるが、通常の装置に用いられているものを適宜選択すればよい。

【0022】なお、原料粒子やコーティングされたものや造粒進行中の粒子を含め、これらの粒子の流動層を形成するためには、通常、加温された空気等が用いられる。

【0023】本発明における結合剤は、低粘性、低結合性、良展延性、及び浸透性等の特性を有することが重要であり、このような機能を有するものとして、前述のヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等を適当な希釈剤（例えば、乳糖、ブドウ糖等の糖類、アミノ酸等の輸液類）や添加剤の添加により適宜調製して使用することができる。この場合、結合剤をエタノール等の溶媒に溶解して用いることも可能であるが、操作性等から水系で使用する事が望ましい。またスプレー液の液滴径、粘度、結合力、良展延性等の上記目的の機能性を損なわない範囲で界面活性剤等の添加剤をスプレー液に添加することもできる。また目的や操作性等の理由から低結合性結合剤水溶液と種々の目的の添加剤（基剤）を含む低結合性結合剤を適宜使い分けすることも可能である。ま

た、連続的もしくは段階的にスプレー液の成分や組成を変えることもできる。勿論、これらの添加については出来るだけ少量であることが望ましい。

【0024】スプレー液の粘度は、上記目的の機能性や操作性の観点から20℃での粘度が20センチポイズ以下であることが望ましく、15センチポイズ以下であることがより望ましい。スプレー液中の結合剤の濃度は、コーティング効率と造粒の所要時間等との兼ね合いで5～20重量%程度の結合剤水溶液が好ましく用いられる。例えば、結合剤がHPC-SSLの場合、5～8重量%では20℃での粘度は6～15センチポイズとなる。PVPの場合、5～20重量%では20℃での粘度は1～10センチポイズとなる。

【0025】本発明におけるスプレー液滴の液滴径分布は、噴霧されるスプレー液の液滴のうち、粒径30μm以上の粗液滴が10体積%以下になるように制御されていることが好ましく、30μm以上の粗液滴が8体積%以下に制御されていることがより好ましい。このようにスプレー液滴中の粗液滴の割合を低くしてできるだけシャープな粒径分布を有する微小液滴とすることにより、コーティングを行いながら造粒を進行させ、得られる造粒粒子の粒径分布をシャープにすることができる。このようにスプレー液の液滴径を制御するには、上記のように結合剤の種類や濃度等によりスプレー液の粘度を調整したり、スプレー液の送液速度やスプレー空気風量を調整したりすること等により行うことができる。

【0026】スプレー液として、例えばHPC-SSL水溶液を使用する場合、粗液滴の割合はそれほど高くはなく、仮に数体積%程度の粗液滴が存在しても結合力はそんなに強くないので造粒の支配因子とはならない。例えば、HPC-SSLの5重量%水溶液においては、スプレー空気風量が30～35L/分の条件下で、スプレー液の送液速度の調整により液滴径の平均粒子径(d_{50})は約10μm前後で粒径30μm以上の粗液滴を5～6体積%以下とすることができる。ここでいうスプレー液の液滴径は、レーザー光散乱式粒度分布測定装置(例えば、東日コンピュータアピレーションズ(株)製、LSDA-2400A)により測定することができる。

【0027】スプレー液の送液速度は、流動層内の温度コントロールと密接な関係を有し造粒に影響を与える因子である。即ち、造粒操作時の環境(温度、湿度)で決まる断熱飽和温度への断熱冷却曲線にそった装置入口の送風加熱空気温度から製品温度、排気温度への冷却について検討、考察を試みると、排気温度が断熱飽和温度より高くなるにつれ、そのときのスプレー液は粒子へのコーティング性の付加の程度を高めながら送液され造粒が進行することが理解された。さらに充分なコーティングが進行しつつ造粒されるためには排気温度が断熱飽和温度より少なくとも3℃以上となるようスプレー液が供給

される必要がある。好ましくは排気温度が断熱飽和温度より3～7℃高いことがより好ましい。排気温度が断熱飽和温度より7℃を越えて高くなりすぎるとスプレー液の送液が遅くなり効率的ではないし、スプレー液の液滴の乾燥度が高まり粒子への噴霧、付着が均一におこななくなり不都合をもたらす。排気温度が断熱飽和温度より低いと、スプレー液の供給が過剰となり流動層内の粒子が濡れすぎて流動性が低下し、団塊等が生成しトラブルの原因となる。

【0028】即ち、造粒粒子としての粒径分布のシャープさは、上記の低粘性、低結合力、良展延性、及び浸透性を有する適当な結合剤を用い、上記の操作条件のもとに断熱飽和温度より高い温度でコーティングしつつ造粒することにより、主薬をベースとした1次粒子を原料粒子として粒径分布のシャープな粒子表面の平滑度の高い、1次粒子への崩壊、分散性の良好な造粒粒子を提供することができるが、この場合、断熱飽和温度より3～7℃高く制御されるのが好ましい。

【0029】このように底部のディスクローターの攪拌により粉体の転動、攪拌による造粒と粉化のバランスがあるとはいえ、断熱飽和温度を考慮した排気温度のコントロールは重要な因子である。もしこのような円滑な排気温度制御がなされなければ団塊ができたりして不均一な造粒が進行することになり操作を停止せざるをえなくなる。

【0030】ローターの攪拌速度については、それを適宜調整することにより造粒粒子の粒径分布を調整できる。一般に攪拌速度が高いとより微細な方向に粒径をシフトさせることが可能であるが、このときスプレー条件を結合剤濃度とスプレー量の視点で考慮することにより微粉の発生を阻止することができ粒径分布をシャープに保つことができる。

【0031】スプレー液の噴霧速度は自ずから上記因子に支配されることになり、低粘性、低結合性で良好な展延性、浸透性を有する結合剤のスプレー溶液を噴霧することで粗大な粒子成長は抑制され、むしろ底部でのローターによる攪拌、転動作用もしくは流動作用による粉化とのバランスはあるが、微粉をコーティングしつつ造粒する方向にむける結果となり粒径分布をシャープにする上で良好な結果をもたらすことになる。

【0032】原料粒子や造粒過程の粒子は底部でディスクローターの回転による攪拌、転動が行われる装置の場合には、底部で攪拌、転動および上部に向かっての流動や下部への下降と動きながらスプレーと流動乾燥を繰り返していくが、底部のディスクローターの回転速度を高くしたり流動層内の空気量をあげることで粒子運動はより活発になり、より微細な方へ粉化がおこる。またバルスジェットエアーによる分散機構を作用させて空気の流れを粒子に対して向流方向に与えることでこのような複雑な現象を容易にコントロールすることができ、シャープ

ブな粒径分布を有する微細な造粒粒子を経肺吸入用粒子（ドライパウダー）として設計、提供することもできる。即ち、本発明では造粒工程で転動、遠心、攪拌、噴流およびバルスジェットエアー等の分散機構のいずれかを含む多機能型装置を用いるのが好適である。

【0033】本発明の経肺吸入用製剤は、以上の製造方法により得られる造粒粒子をベースにして、また、造粒粒子を経肺吸入用デバイスに常法により装填して経肺吸入用製剤としてもよい。本発明における経肺吸入用デバイスとしては、特に限定されることはなく、例えば、ネブライザーやスピンヘラー等が挙げられる。本発明のこのような製剤にあっては、吸入過程で微細な1次粒子に速やかに崩壊、分散することから、主薬をベースとした1次粒子の肺への到達性が良好となり、極めて良好な経肺吸収性が達成される。本発明の経肺吸入用製剤において対象となる主薬としては、経肺吸収性のある薬物であれば特に限定されない。例えば、クロモグリク酸ナトリウム、硫酸サルブタモール、フマル酸ケチフェンのような抗アレルギー剤（気管支喘息治療剤）にみられる呼吸器系に作用する薬剤は勿論のこと、インシュリン、C S F（顆粒状コロニー刺激因子）等のペプチド薬物にも適用が可能である。後述の実施例では炎症剤のジクロフェナクナトリウムをモデルとして検討している。

【0034】

【実施例】以下、実施例、比較例および試験例により本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらの実施例等によりなんら限定されるものではない。

【0035】実施例1

局方ジクロフェナクナトリウムを粉砕することにより得たジクロフェナクナトリウム微粉砕粒子（平均粒子径5 μm 以下）470gに対して2重量%相当の量にあたるアエロジル#200（日本アエロジル工業（株）製）を添加し、転動流動層造粒装置アグロマスター（ホソカワミクロン（株）製）に投入し、60℃に加温した12~15 m^3/hr の空気量を流動層内に送風しながら底部で300rpmの回転速度でディスクローターを回転し粉体を転動、かつ流動させた。スプレー液の組成はHPC-SSL5重量%水溶液とし、4.5~3.5 g/min のスプレー速度でタンジェンシャル（サイド）スプレー様式にて470gの噴霧を行った時点で造粒を終了し、本発明造粒品Iを得た。このときのスプレー空気量は30~26 L/min 、出口空気温度は27~26.5℃であり、断熱飽和温度より4℃高い条件とした。本発明造粒品Iの平均粒子径（ d_{50} ）は45 μm であり、結合剤の造粒品中含量は約4.6重量%であった。また、100 μm 以下の造粒粒子が約97%であった。

【0036】実施例2

局方ジクロフェナクナトリウムを粉砕することにより得たジクロフェナクナトリウム微粉砕粒子（平均粒子径5 μm 以下）500gに対して0.62重量%相当の量に

あたるアエロジル#200（日本アエロジル工業（株）製）を添加し、転動流動層造粒装置アグロマスター（ホソカワミクロン（株）製）に投入し、60℃に加温した12~17 m^3/hr の空気量を流動層内に送風しながら底部300rpmの回転速度でディスクローターを回転し粉体を転動、かつ流動させた。また造粒の過程でバルスジェットエアーを対向流式で送り（2秒のインターバル時間に対して0.3秒の間欠的噴射）、分散効果を発揮させた。スプレー液の組成はHPC-SSL5重量%水溶液とし、3.5~6.5 g/min のスプレー速度でタンジェンシャル（サイド）スプレー様式にて500gの噴霧を行った時点で造粒を終了し、本発明造粒品IIを得た。このときのスプレー空気量は27 L/min 、出口空気温度は32~28℃であり、断熱飽和温度よりも4~7℃高い条件とした。本発明造粒品IIの平均粒子径（ d_{50} ）は34 μm であり、結合剤の造粒品中含量は約4.7重量%であった。また、100 μm 以下の造粒粒子が約99%であった。

【0037】実施例3

局方ジクロフェナクナトリウムを粉砕することにより得たジクロフェナクナトリウム微粉砕粒子（平均粒子径5 μm 以下）500gに対して2重量%相当の量にあたるアエロジル#200（日本アエロジル工業（株）製）を添加し、転動流動層造粒装置アグロマスター（ホソカワミクロン（株）製）に投入し、60℃に加温した12~15 m^3/hr の空気量を流動層内に送風しながら底部で300rpmの回転速度でディスクローターを回転し粉体を転動、かつ流動させた。スプレー液の組成はKolli-don 25の5重量%水溶液とし、4.5~3.5 g/min のスプレー速度でタンジェンシャル（サイド）スプレー様式にて500gの噴霧を行った時点で造粒を終了し、本発明造粒品IIIを得た。このときのスプレー空気量は30~26 L/min 、出口空気温度は27~26℃であり、断熱飽和温度よりも4℃高い条件とした。本発明造粒品IIIの平均粒子径（ d_{50} ）は40 μm であり、結合剤の造粒品中含量は約4.5重量%であった。また、100 μm 以下の造粒粒子が約97%であった。

【0038】比較例1

局方ジクロフェナクナトリウムを粉砕することにより得たジクロフェナクナトリウム微粉砕粒子（平均粒子径5 μm 以下）500gに対して0.62重量%相当の量にあたるアエロジル#200（日本アエロジル工業（株）製）を添加し、転動流動層造粒装置アグロマスター（ホソカワミクロン（株）製）に投入し、60℃に加温した12~17 m^3/hr の空気量を流動層内に送風しながら底部で300rpmの回転速度でディスクローターを回転し粉体を転動、かつ流動させた。スプレー液の組成はHPC-SSL8重量%水溶液と5重量%水溶液とし、4.5~5 g/min のスプレー速度で順次各々100g、1000gの噴霧をタンジェンシャル（サイ

ド) スプレー様式にて行った時点で造粒を終了し比較造粒品Iを得た。このときのスプレー空気量は35L/min、出口空気温度は32~28℃であり、断熱飽和温度よりも4~7℃高い条件とした。比較造粒品Iの平均粒子径(d_{50})は54μmであり、結合剤の造粒品中含量は約10重量%であった。また、100μm以下の造粒粒子が約95%であった。

【0039】比較例2

局方ジクロフェナクナトリウムを粉碎することにより得たジクロフェナクナトリウム微粉砕粒子(平均粒子径5μm以下)500gに対して2重量%相当の量にあたるアエロジル#200(日本アエロジル工業(株)製)を添加し、転動流動層造粒装置スピロコータ(岡田精工(株)製)に投入し、60℃に加温した12m³/hrの空気量を流動層内に送風しながら150rpmの回転速度でディスクローターを回転し粉体を転動、かつ流動させた。スプレー液の組成はHPC-SSL5重量%水溶液とし、5g/minのスプレー速度でトップスプレー様式にて1100gの噴霧を行い、比較造粒品IIを得た。このときのスプレー空気量は30~35L/min、出口空気温度は36~37℃であり、断熱飽和温度よりも4~5℃高い条件とした。比較造粒品IIの平均粒子径は100μmであり、結合剤の造粒品中含量は約1*

*0重量%であった。

【0040】本発明造粒品I~IIIはいずれも低結合性結合剤(HPC-SSL、PVP Kollidon 25)の造粒品中含量が5重量%以下で平均粒子径が50μm以下の微細な造粒粒子であり、特に本発明造粒品IIにおいては走査型電子顕微鏡(Nireco(株)製)による電顕像から1次粒子の微細な集合体であることが示唆され、空気の流れ等の物理的要因で容易に1次粒子に崩壊、分散することが予想された。即ち、造粒時のバルスジェットエアーによる分散機構により、微細な1次粒子があまり転動圧密作用を受けないで弱い結合力で成り立っている集合体であり、1次粒子への崩壊、分散には効果的であることが示唆された。

【0041】試験例1

本発明造粒品I~IIIおよび比較造粒品I~IIについて、乾式で(吸込み)風量30L/minのもとでレーザー型粒度分布測定器(LMS-30/乾式ユニット、セイシン企業(株)製)を用いて崩壊、分散した粒子の粒径を測定することにより、造粒品の1次粒子への崩壊、分散性の容易さを評価した。その結果を表1に示す。

【0042】

【表1】

		一定風量(30L/min)測定条件	
		10μm以下の粒子の存在(%)	平均粒子径(μm)
本発明造粒品	I	34	15
	II	51	11
	III	32	15
比較造粒品	I	10	22
	II	0	83

【0043】表1の結果から明らかなように、1次粒子への崩壊、分散の程度は、本発明造粒品I~IIIは優れており、本試験の条件下で30%以上の1次粒子(10μm以下)への崩壊、分散性がみられ、本発明造粒品の有用性が示唆された。これに対し、比較造粒品I~IIでは1次粒子への崩壊、分散の程度が劣っており、比較造粒品では吸入過程で造粒品が崩壊、分散し、吸入されて肺へ到達することは困難であることが示唆された。

【0044】試験例2

ラット(SD系雄性ラット、約250g、チャールスリバー(株)製)を用いて本発明造粒品I及びIIのそれぞれ1mgを気道上部に投与し、HPLC法で血中濃度を測定したところ、図1に示すように血中に高いレベルの薬物を検出することができた。このことより本発明造粒

品は、経肺吸入用製剤として有用であると考えられた。HPLCの条件は、カラム Chemcosorb 5-ODS-H (4.6×250mm、ケムコ(株)製)、アセトニトリル-0.1M酢酸ナトリウム(35/65、V/V) pH6.3 溶出溶媒、2.8ml/min流速、280nm UV検出波長である。

【0045】

【発明の効果】本発明により、粒径分布がシャープでハンドリング性に優れ、かつ1次粒子への崩壊、分散性の良好な微細な造粒粒子を含む経肺吸入用製剤が提供される。

【図面の簡単な説明】

【図1】図1は、本発明造粒品をラットの気道上部に吸入投与したときの血中濃度の推移を示す。

【図1】

